



北海道公立大学法人
札幌医科大学
Sapporo Medical University

SAPPORO MEDICAL UNIVERSITY INFORMATION AND KNOWLEDGE REPOSITORY

Title 論文題目	Human cancer cells escape from CTL recognition by loss of tapasin (ヒトがん細胞はタパシンを欠損すると細胞障害性 T 細胞から免疫逃避する)
Author(s) 著 者	塩野谷, 洋輔
Degree number 学位記番号	甲第 2888 号
Degree name 学位の種別	博士 (医学)
Issue Date 学位取得年月日	2016-03-31
Original Article 原著論文	
Doc URL	
DOI	
Resource Version	

学位論文の内容の要旨

報 告 番 号	甲第 2888 号	氏 名	塩野谷 洋輔
<p>論文題名</p> <p>Human cancer cells escape from CTL recognition by loss of tapasin</p> <p>研究目的</p> <p>Tapasin は MHC クラス I 分子のシャペロンであり抗原プロセッシングに必須である、しかし多くのがん組織で Tapasin の発現が低下していると報告されている。Tapasin の発現低下が、がん免疫に与える影響を検討することを本研究の目的とした。</p> <p>研究方法</p> <p>2008-2012 年に非小細胞肺がんの診断で外科治療を受けた 85 名の患者の術後検体を用いて免疫組織学的染色で Tapasin の発現、腫瘍に浸潤する CD8 陽性 T 細胞数を評価した。次に CRISPR/CAS9 システムを用いて Tapasin 欠損腫瘍細胞株を樹立した。フローサイトメトリで細胞表面に提示される MHC class I の発現を測定し、また LDH cytotoxicity detection assay でがん抗原特異的細胞障害性 T 細胞による細胞障害性を測定した。</p> <p>研究成績及び考察</p> <p>免疫組織学的染色の結果、非小細胞肺癌の 73% の症例で Tapasin の発現が低下していた。Tapasin の発現と腫瘍に浸潤する CD8 陽性 T 細胞数には有意な相関性が認められ ($P < 0.01$)、 Kaplan-Meier 法による疾患特異的生存率の比較では、Tapasin 発現低下症例は疾患特異的生存率が低下していた ($P < 0.05$)。また Tapasin 欠損腫瘍細胞株は野生株に比べて細胞表面に提示される MHC class I が減少し、がん抗原特異的細胞障害性 T 細胞による細胞障害性は低下した。</p> <p>結論</p> <p>Tapasin の発現が低下している症例では有意に予後が悪かった。原因の一つとして、がん細胞の細胞障害性 T 細胞からの免疫逃避が考えられる。</p>			

論文審査の要旨及び担当者

(平成 28 年 3 月 31 日授与)

報告番号	甲第 2888 号	氏 名	塩野谷 洋輔
論文審査 担 当 者	主査 教授 高橋 弘毅	副査 教授 鳥越 俊彦	
	副査 教授 一宮 慎吾	副査 准教授 佐久間 裕司	

論文題名	Human cancer cells escape from CTL recognition by loss of tapasin (ヒトがん細胞はタパシンを欠損すると細胞障害性 T 細胞から免疫逃避する)
結果の要旨	
<p>本研究では、非小細胞肺がん腫瘍組織検体の Tapasin 発現と腫瘍浸潤 CD8 陽性 T 細胞数を免疫染色で評価し、統計学的に有意な相関性と予後との関連性を証明した。また、CRISPR/CAS9 システムを用いて Tapasin 欠損細胞株を樹立し、細胞表面に提示される MHC class I レベルの発現低下と癌抗原特異的 CTL の細胞障害性低下を証明した。肺癌において Tapasin の発現低下が免疫逃避に関与していることを証明した研究はこれまでになく、極めてオリジナリティーの高い研究論文であると考えられた。以上の質疑応答の結果を踏まえ、審査委員全員から本論文は医学博士の論文に値すると評価された。</p>	